1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TISSEEL DUO
Colle de fibrine congelée à deux composants.
Traitée à la vapeur.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TISSEEL DUO est une colle de fibrine biologique à deux composants constituée par:

- la solution de TISSEEL (avec aprotinine) congelée,
  et
- la solution de thrombine 500 (avec chlorure de calcium) congelée.

Les **substances actives** de ces deux composants sont:

Solution de TISSEEL congelée (d'origine humaine)

1 ml contient:

Protéines totales	100 – 130 mg
Protéines coagulables	75 – 115 mg
dont fibrinogène	70 – 110 mg
fibronectine plasmatique	2 – 9 mg
Facteur XIII	10 – 50 U[1]
Plasminogène	0,04 – 0,12 mg
Aprotinine	3000 UIK[2]

Solution de thrombine 500 congelée (d'origine humaine)

1 ml contient:

Protéines	50 mg
Thrombine	500 UI[3]
Chlorure de calcium	40 µmol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Seringue préremplie.
Deux solutions congelées présentées dans deux seringues préremplies.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

[1] Une unité facteur XIII correspond à l'activité contenue dans 1 ml de plasma frais normal.
[2] Une UPE (unité de la pharmacopée européenne) correspond à 1800 UIK (unité inactivatrice de la kallidinogénase).
[3] Une unité internationale (UI) de thrombine est équivalente à l'activité contenue dans 0,0853 mg du premier standard international de thrombine humaine.

TISSEEL DUO peut être utilisé dans un but d'hémostase, pour obtenir l'adhésion des tissus et favoriser la cicatrisation des plaies.

Dans certains cas, TISSEEL peut être associé à des biomatériaux tels que les compresses de collagène, utilisées comme matrices et substances de renforcement.

Hémostase
Hémostase de saignements diffus difficilement contrôlables, hémostase après prostatectomie et interventions chirurgicales orthopédiques, hémostase après adénoïdectomie ou amygdalectomie ou encore après interventions chirurgicales dentaires chez des patients atteints de troubles de l'hémostase, etc.

Etanchement
Etanchement de prothèses vasculaires, tympanoplastie, de fuite de liquide céphalorachidien et de lésions durales, fermeture de la membrane amniotique lors de rupture prématurée de la poche des eaux, aérostase du tissu pulmonaire et pleural, protection des sutures au niveau de la trachée, des bronches et de l'œsophage, traitement des épanchements pleuraux malins, collage du cristallin après lésions perforantes, enrobage des sutures d'anastomoses digestives, renforcement des sutures de microanastomoses vasculaires, etc.

Collage des tissus
Collage du parenchyme lors d'opérations chirurgicales du rein, du foie, de la rate et du pancréas, pleurodèse lors d'un pneumothorax spontané, greffes cutanées, fixation de fragments ostéocartilagineux en chirurgie plastique après ouverture du sinus maxillaire, etc.

Stimulation de la cicatrisation
Greffes de peau en zone mal vascularisée, traitement des nécroses cutanées et des ulcères muqueux, greffes osseuses homologues, etc.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'utilisation de TISSEEL DUO est réservée aux chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation à l'utilisation de TISSEEL DUO.

Posologie

La quantité de la solution de TISSEEL-thrombine dépend de l'importance de la surface à coller ou à recouvrir ou du volume de la cavité à combler ainsi que de la méthode d'application.

A titre indicatif, TISSEEL DUO 1,0 ml (correspond à 1 ml de solution de TISSEEL et 1 ml de solution de thrombine) est suffisant pour traiter une surface de 10 cm².

En vaporisation à l'aide du DUPLOJECT Clip à deux seringues et du Spray Set DUPLOJECT, il est possible de recouvrir avec la même quantité et selon l'épaisseur de la couche, une surface de 25 à 100 cm².

Il est conseillé d'appliquer TISSEEL DUO en couche mince pour éviter une résorption lente.

Mode d'administration

Les recommandations suivantes doivent être respectées pour garantir une sécurité optimale lors de l'application de TISSEEL DUO par pulvérisation :

En chirurgie ouverte, il convient d'utiliser un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 2,0 bars (28,5 psi).

Lors d'interventions peu invasives / laparoscopiques, il convient d'utiliser un dispositif de contrôle de la pression assurant une pression maximum de 1,5 bar (22 psi) et fonctionnant exclusivement à l'aide de gaz carbonique.

Avant d'appliquer TISSEEL DUO, la surface de la plaie doit être séchée à l'aide des techniques standard (p. ex. application intermittente de compresses, d'écouvillons, utilisation de dispositifs d'aspiration).

TISSEEL DUO ne doit être reconstitué et administré que conformément aux instructions et avec les dispositifs recommandés pour ce produit (voir rubrique 6.6).

Pour l'application par pulvérisation, voir les rubriques 4.4 et 6.6 pour des recommandations spécifiques concernant la pression à appliquer et la distance à respecter avec le tissu en fonction de la procédure chirurgicale et de la longueur des embouts applicateurs.

Après le réchauffage de TISSEEL DUO à une température de maximale 37°C comme décrit à la rubrique 6.6., “Précautions particulières d’élimination et manipulation”, les deux composants de la colle peuvent être appliqués par les méthodes suivantes:

1. Application simultanée

   a) au moyen du DUPLOJECT Clip à deux seringues, raccord et aiguille d’application.
   b) au moyen du DUPLOJECT Clip à deux seringues, du Spray Set DUPLOJECT et du dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression.
   c) au moyen du DUPLOJECT Clip à deux seringues et cathéter d’application.

Note: Après mélange des deux composants adhésifs, la colle de fibrine se solidifie en quelques secondes en raison de la concentration élevée de la solution de thrombine. Si l’on désire bénéficier d’un délai plus long pour assurer l’application et l’adaptation des surfaces à coller (p.ex. l’application simultanée après prémélange), il conviendra de choisir une autre présentation du TISSEEL où la thrombine 4 UI/ml est disponible.

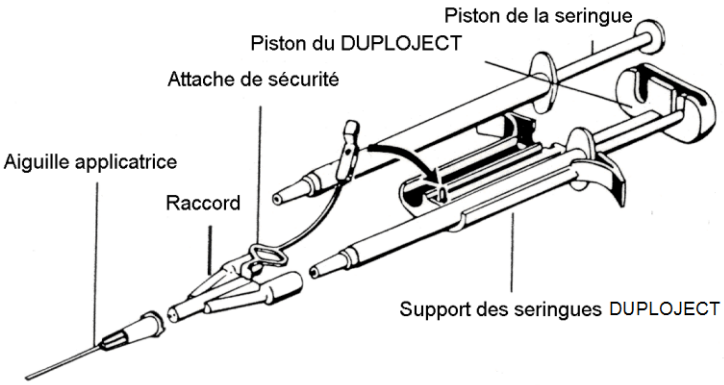
2. Application séquentielle

1. Application simultanée

Le DUPLOJECT Clip à deux seringues permet l’application simultanée d’une quantité identique de la solution de TISSEEL et de thrombine. Les deux composants sont rapidement et parfaitement mélangés, ce qui est essentiel pour une bonne adhésion.

a) Application simultanée avec DUPLOJECT Clip à deux seringues, raccord et aiguille d’application

Le DUPLOJECT Clip à deux seringues est composé d’un support pouvant recevoir deux seringues identiques et d’un piston commun permettant de délivrer des volumes rigoureusement égaux des deux composants par voie du raccord et de l’aiguille d’application à extrémité non-biseautée. Les seringues préremplies sont déjà fixées sur le porte-seringue.

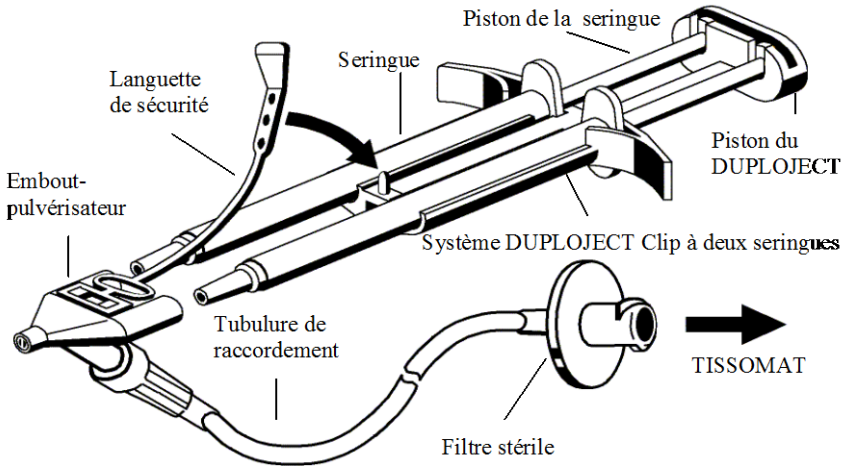


Instructions d'emploi

- Retirer les capuchons et fixer l'extrémité conique des seringues au raccord en vérifiant la bonne solidité du montage. A l'aide de l'attache de sécurité, fixer le raccord au porte-seringue DUPLOJECT Clip à deux seringues.
- Fixer l'aiguille d'application sur le raccord. Ne pas éliminer l'air contenu éventuellement dans le raccord ou dans l'aiguille pour éviter l'obstruction de l'aiguille par la colle.
- Appliquer la solution de TISSEEL-thrombine sur une ou sur les deux surfaces à coller. Si le dépôt de la solution de TISSEEL-thrombine sur la surface à coller doit être réalisé en plusieurs étapes, il est recommandé de changer l'aiguille d'application à chaque fois. (3 aiguilles de réserve sont fournies.)
- L'aiguille doit être changée juste avant l'application pour éviter l'obstruction du raccord. (Si tel est le cas, utiliser le raccord de réserve.)

b) Application simultanée avec DUPLOJECT Clip à deux seringues, du Spray Set DUPLOJECT et du dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression

Dans le traitement des lésions étendues – telle des greffes (cutanées) ou pour assurer l'hémostase des saignements diffus difficilement contrôlables – la solution TISSEEL-thrombine peut être appliquée à l'aide de cette combinaison de dispositifs.



L'embout-pulvérisateur est fixé aux cônes des deux seringues. En pressant le piston commun, les deux solutions sont poussées vers les orifices de sortie très voisins qui sont entourés d'orifice de sortie circulaire pour le gaz vecteur. Le flux de gaz atomise et mélange les deux composants qui peuvent alors être vaporisés simultanément en utilisant le gaz propulseur (air comprimé ou azote), stérilisés au moyen d'un filtre stérile.

Le volume de solution pulvérisé est contrôlé par le piston du DUPLOJECT. La pression et le débit du gaz propulseur sont contrôlés par le dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression. Le Spray Set DUPLOJECT doit être utilisé uniquement en combinaison avec le dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression.

L'utilisateur est mis en garde contre la vaporisation de la solution TISSEEL-thrombine avec des dispositifs produits par d'autres fabricants.

Lors de l'application du TISSEEL DUO en utilisant un dispositif de pulvérisation, veillez toujours à ce que la pression soit dans la plage de pressions recommandée par le fabricant du dispositif de pulvérisation. Ne pulvériser pas plus près que la distance recommandée par le fabricant du dispositif de pulvérisation. Quand vous pulvérisez le TISSEEL DUO, vous devez surveiller les changements de tension, pouls, saturation en oxygène et CO_2 de fin d'expiration en raison de la possibilité de survenance d'une embolie gazeuse.

Note: Une description détaillée de la méthode d'application est incluse dans le mode d'emploi du Spray Set DUPLOJECT et du dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression.

c) Application simultanée avec DUPLOJECT Clip à deux seringues et cathéter d'application

L'application des solutions de TISSEEL et de thrombine dans des zones d'accès difficile du champ opératoire ou par un endoscope ou trocart peut se faire au moyen du DUPLOJECT Clip à deux seringues et du cathéter d'application (DUPLOCATH 25, DUPLOCATH 180, DUPLOCATH 35 M.I.C.).

Note: Une description détaillée de cette méthode d'application est jointe à l'emballage de l'accessoire (cathéter d'application).

2. Application séquentielle

Pour ce mode d'application il faut enlever les deux seringues du support, ce qui permet de les utiliser séparément.

Etaler la solution de TISSEEL sur l'une des faces à coller et la solution de thrombine en volume égal sur l'autre face avant de les presser l'une contre l'autre.
Puisque la concentration élevée de thrombine entraîne une solidification rapide de l'adhésif, l'adaptation éventuelle des surfaces doit se faire sans délai.

Note: Après l'application, adapter les surfaces à coller et maintenir une légère pression pendant 3-5 minutes, afin d'assurer une bonne adhésion entre la colle et les tissus. La solidification totale est obtenue au bout d'environ 2 heures (70 % au bout d'environ 10 minutes).

Humidifier les gants et les instruments avec une solution saline pour prévenir toute adhérence lors d'un contact avec la solution TISSEEL-thrombine.

4.3. Contre-indications

TISSEEL DUO seul n'est pas indiqué pour le traitement de saignements artériels ou veineux importants et vifs.

Hypersensibilité connue aux protéines bovines (aprotinine) ou à d'autres constituants de TISSEEL DUO.

L'injection dans la muqueuse nasale, à la suite de laquelle de graves réactions allergiques et anaphylactoïdes sont survenues et qui comporte le risque de complications thromboemboliques dans la région de l'artère ophtalmique, doit être absolument évitée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

TISSEEL DUO est préparé à partir de plasma humain. Des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux qui ne peuvent pas être totalement exclus du produit. Ceci est également applicable aux agents pathogènes encore inconnus à ce jour. Ce risque est cependant limité par:

- la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don et sur les pools de plasma pour HBsAg et pour des anticorps contre le HIV et HCV.
- la recherche du matériel génomique des virus VIH-1, VIH-2, VHA, VHB, VHC et parvovirus B19 sur les pools de plasma.
- les mesures d'élimination/inactivation sont incluses dans le procédé de fabrication dont la capacité a été validée à l'aide de virus modèles. Ces mesures sont considérées effectives pour le VIH-1, le VIH-2, le VHA, le VHB et le VHC.

Les procédures d'inactivation/élimination du virus peuvent avoir une valeur limitée face aux virus sans enveloppe tels que le parvovirus B19. Une infection du parvovirus B19 peut être sérieuse pour des femmes enceintes (infection fœtale) et pour des personnes souffrantes d'immunodéficience ou d'une production augmentée de cellules rouges (p.ex. anémie hémolytique).

Précautions d'emploi

1. Il faudra évaluer soigneusement la relation bénéfice-risque chez les patients avec une diathèse allergique ou avec une hypersensibilité connue à l'aprotinine et chez les patients ayant reçu antérieurement de l'aprotinine. Il est conseillé d'administrer des antihistaminiques avant un traitement par aprotinine.

2. **TISSEEL DUO ne peut pas être administré par voie intravasculaire, car il peut provoquer des réactions anaphylactiques et/ou des complications thromboemboliques, qui peuvent toutes deux mettre en jeu le pronostic vital. TISSEEL DUO doit être administré avec précaution pour minimiser tout risque d'application intravasculaire, plus particulièrement en chirurgie de pontage coronarien.**

3. **L'injection de solution de TISSEEL DUO est liée au risque d'une réaction anaphylactique.** Par conséquent, il faudra toujours appliquer les solutions TISSEEL et/ou de thrombine de manière topique. Toutefois, si pour des raisons particulières l'injection de la solution de TISSEEL et/ou de thrombine dans un tissu ou un vaisseau est indiquée, il faudra évaluer soigneusement, dans chaque cas, la relation bénéfice-risque.

   Dans le traitement des saignements ulcéreux par application sous-muqueuse de colle de fibrine dans des organes creux (estomac, duodénum), il faudra tenir compte des avertissements suivants:

   - En enfonçant l'aiguille dans la paroi de l'organe en question, on pourrait perforer par méprise celle-ci, ce qui pourrait provoquer, dans de rares cas, des lésions d'organes ou de vaisseaux sanguins adjacents.
   - L'injection par mégarde de colle de fibrine dans un vaisseau a provoqué dans un cas des complications ischémiques graves suite à des évènements thromboemboliques dans les organes intra-abdominaux (foie, pancréas, estomac, rate). Afin de minimiser le risque de telles complications, il faut tenir compte de ce qui suit en toute circonstance: **l'application de plus de 1 ml de colle de fibrine (solution TISSEEL de 0,5 ml et solution thrombine de 0,5 ml) sur un site d'injection unique doit être évitée**. Si l'injection sous-muqueuse de colle de fibrine n'a pas d'effet hémostatique ou

seulement un effet négligeable, ou si le saignement recommence avec la même intensité après quelque temps avec le cathéter d'application toujours en place, la possibilité d'une injection par mégarde de colle de fibrine dans un vaisseau doit être prise en considération.
Si l'hémostase ne peut être atteinte par application des doses uniques mentionnées ci-dessus, des procédures chirurgicales adéquates doivent être réalisées.

- L'injection dans les membranes sous-muqueuses de l'estomac ou du duodénum peut entraîner, dans de rares cas, la formation d'un hématome intramural local, ce qui peut causer une compression du canal pancréatique, en particulier dans la zone de la paroi duodénale. Par conséquent, les symptômes suggestives de la pancréatite aiguë peuvent se développer.

4. TISSEEL DUO ne doit pas être utilisé pour le collage des fibres nerveuses, car la haute concentration en aprotinine de la solution de TISSEEL (3000 UIK/ml) retarde la résorption de la colle de fibrine, ce qui pourrait entraîner une fibrose.[4]

5. **Appliquer TISSEEL DUO en couche fine. Une épaisseur de caillots excessive peut perturber l'efficacité du produit et le processus de guérison des lésions.**

   Une embolie gazeuse fatale / mettant en jeu le pronostic vital est survenue en cas d'utilisation de dispositifs de pulvérisation munis d'un dispositif de contrôle de la pression pour administrer des colles de fibrine. Cet événement semble être lié à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à une pression supérieure à celle recommandée et / ou à proximité de la surface du tissu. Le risque semble être plus élevé lorsque les colles de fibrine sont pulvérisées à l'air qu'au CO_2 et ne peut donc être exclu lorsque TISSEEL DUO est pulvérisé dans le cadre d'une intervention ouverte.

   Lors de l'application de TISSEEL DUO à l'aide d'un dispositif de pulvérisation, veiller à utiliser une pression conforme aux limites recommandées par le fabricant du dispositif (voir tableau de la rubrique 6.6 pour une liste des pressions et des distances).

   TISSEEL DUO ne doit être appliqué par pulvérisation que s'il est possible d'évaluer précisément la distance de pulvérisation, conformément aux recommandations du fabricant. Ne pas pulvériser à des distances inférieures à celles recommandées.

   Lors de la pulvérisation de TISSEEL DUO, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO_2 de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubrique 4.2).

   Des cas d'embolie gazeuse, de rupture des tissus, d'occlusion d'air avec compression, présentant un danger de mort, ont été rapportés en cas d'usage de dispositifs de pulvérisation utilisant un régulateur de pression pour administrer le TISSEEL DUO.

   La vaporisation doit s'effectuer uniquement avec le TISSOMAT.
   Il est absolument déconseillé de vaporiser les solutions de TISSEEL et de thrombine avec des instruments d'autres fabricants. Le dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression et le Spray Set DUPLOJECT sont disponibles chez Baxter.

6. Les solutions de TISSEEL et de thrombine peuvent être dénaturées après contact avec des solutions contenant alcool, iode ou métaux lourds (p.ex. dans les désinfectants). Il y a lieu d'éliminer ces substances avant l'application de la colle.

7. Si possible, couvrir tous les tissus adjacents au site du collage avant d'appliquer les solutions de TISSEEL et de thrombine.

[4] Pour le collage d'anastomoses nerveuses, on utilise normalement une solution de TISSEEL avec environ 100 UIK d'aprotinine par ml, de sorte que la colle de fibrine soit complètement absorbée en peu de temps (environ 2 jours). Des conditionnements appropriés pour obtenir une concentration basse en aprotinine sont disponibles.

8. Pour éviter que la colle de fibrine n'adhère aux gants et aux instruments, les humidifier avec une solution saline avant contact.

9. Dans l'intérêt des patients, il est recommandé, dans la mesure du possible, d'enregistrer le nom et le numéro du lot du produit à chaque fois que TISSEEL DUO est administré.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été signalée.
TISSEEL DUO peut être utilisé même pour les patients soumis à un traitement intensif à l'héparine (p.ex. en cas de circulation extracorporelle).

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Aucun effet indésirable n'a été signalé pendant la grossesse et l'allaitement.
Selon les recommandations généralement reconnues, pendant la grossesse et l'allaitement on ne devrait administrer des médicaments que s'ils sont absolument nécessaires.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non pertinent.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les listes ci-après sont basés sur les essais de pharmacovigilance pour ce type de produit. Leur fréquence a été évaluée en utilisant les critères suivants: très fréquent (≥ 10 %), fréquent (< 10 % à ≥ 1 %), peu fréquent (< 1 % à ≥ 1 ‰), rare (< 1 ‰ à ≥ 1/10 000) et très rare (< 1/10 000).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous reflètent le type d'effets indésirables qui peuvent être rapportés avec TISSEEL DUO.
Leur taux d'incidence est très rare (< 1/10 000).

Affections du système immunitaire
- réactions anaphylactiques, réactions allergiques, choc anaphylactique, urticaire

Affections cardiaques
- bradycardie, tachycardie

Affections vasculaires
- rougeurs, hypotension (sévère), complication thromboembolique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
- dyspnée

Affections gastro-intestinales
- nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- démangeaisons

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- réactions d'hypersensibilité

Investigations
- chute de la pression sanguine

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
- réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent apparaître très rarement suite à l'administration répétée de TISSEEL DUO, à l'administration systémique d'aprotinine et/ou à une hypersensibilité connue à l'aprotinine, si aucune prémédication prophylactique n'est administrée.
Même si le second traitement avec TISSEEL DUO est bien toléré, l'administration ultérieure de TISSEEL DUO ou l'administration systémique d'aprotinine peut causer des réactions anaphylactiques graves. Les symptômes associés aux réactions allergiques/anaphylactiques sont: rougeurs, urticaire, démangeaisons, nausées, chute de la pression sanguine, tachycardie ou bradycardie, dyspnée, hypotension sévère et choc anaphylactique.
Dans le cas de réactions d'hypersensibilité, l'administration doit être interrompue et des mesures d'urgence appropriées doivent être prises (selon les règles de la thérapie moderne).
Dans de très rares cas, ces réactions peuvent apparaître chez des patients qui reçoivent aprotinine ou TISSEEL DUO pour la toute première fois.

TISSEEL DUO ne peut pas être administré par voie intravasculaire, car il peut provoquer des réactions anaphylactiques et/ou des complications thromboemboliques, qui peuvent toutes deux mettre en jeu le pronostic vital. TISSEEL DUO doit être administré avec précaution pour minimiser tout risque d'application intravasculaire, plus particulièrement en chirurgie de pontage coronarien.

L'injection de solution de TISSEEL DUO est liée au risque d'une réaction anaphylactique. Par conséquent, il faudra toujours appliquer les solutions TISSEEL et/ou de thrombine de manière topique. Toutefois, si pour des raisons particulières l'injection de la solution de TISSEEL et/ou de thrombine dans un tissu ou un vaisseau est indiquée, il faudra évaluer soigneusement, dans chaque cas, la relation bénéfice-risque (voir aussi "Précautions d'emploi" dans la rubrique 4.4.).

Pour plus d'informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4., "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi".

4.9. Surdosage

TISSEEL DUO ne doit être appliqué qu'en couche mince. Une épaisseur excessive du caillot peut interférer négativement avec l'efficacité du produit et le procédé de guérison de la blessure.

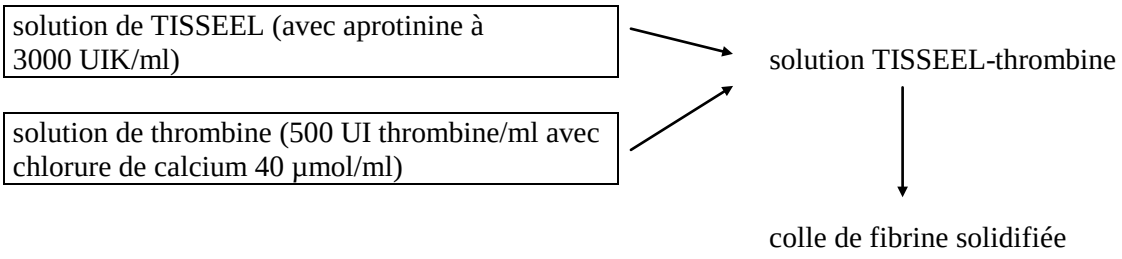
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Sang et des organes producteurs de sang/antihémorragiques/vitamine K et autres hémostatiques/facteurs de coagulation sanguine.
Code ATC: B02BC.

TISSEEL DUO est une colle de fibrine biologique à deux composants (solution de TISSEEL et de thrombine) qui se présente sous forme congelée dans deux seringues préremplies. Ces deux composants doivent être décongelés avant utilisation (voir "Mode d'administration" dans la rubrique 4.2.). Ils sont mélangés au moment de l'application. Le mélange initialement visqueux (solution de TISSEEL-thrombine) se solidifie rapidement tout en prenant une coloration blanchâtre. On obtient ainsi une masse élastique, de

consistance gommeuse (TISSEEL) qui adhère fermement aux tissus. Cette réaction reproduit la dernière phase de la coagulation. TISSEEL DUO peut être utilisé dans un but d'hémostase pour favoriser l'adhésion des tissus et la cicatrisation des plaies.


solution de TISSEEL (avec aprotinine à 3000 UIK/ml)
solution de thrombine (500 UI thrombine/ml avec chlorure de calcium 40 µmol/ml)
solution TISSEEL-thrombine
colle de fibrine solidifiée

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La polymérisation (transformation du fibrinogène en fibrine et polymérisation des chaînes de fibrine) commence immédiatement dès que les deux composants de la colle se sont mélangés et aboutit à l'effet de collage en quelques secondes.
La colle de fibrine solidifiée se résorbe complètement au cours du processus de cicatrisation.

5.3. Données de sécurité préclinique

De part sa nature, sa méthode spéciale d'administration et son mécanisme d'action (généralement application unique, dans des cas exceptionnels application répétée de petits volumes; efficacité locale), aucune donnée de sécurité préclinique n'est disponible pour TISSEEL DUO sur la toxicité sévère, la toxicité subacute et chronique, la carcinogénécité ou la stimulation immunitaire. Aucune des protéines contenues dans TISSEEL DUO, ni les solutions de chlorure de calcium n'ont d'effets mutagènes.

Les études animales sur des rats ont montré que TISSEEL DUO est sans danger pour la toxicité locale.

Des doses élevées d'aprotinine injectées par voie intraveineuse à des rats en état de grossesse n'ont pas eu d'effet toxique sur l'embryon, ni d'effet tératogénétique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- albumine humaine;
- glycine;
- chlorure de sodium;
- citrate de sodium;
- tyloxapol;
- créatine monohydrate.

6.2. Incompatibilités

Les solutions de TISSEEL et de thrombine peuvent être dénaturées après contact avec des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds.

6.3. Durée de conservation

TISSEEL DUO a une durée de conservation de 2 ans.

Ne pas utiliser TISSEEL DUO après la date de péremption mentionnée sur l'emballage après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

La solution décongelée peut être utilisée au plus tard dans les 48 heures, lorsqu'elle est conservée dans l'emballage stérile non ouvert et non endommagé, à une température ne dépassant pas +25°C. Si TISSEEL DUO n'est pas utilisé dans les 48 heures qui suivent la décongélation, il doit être détruit.
Après la décongélation, la solution ne peut pas être congelée ni mise au réfrigérateur!

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au congélateur en dessous de -18°C.
Ne pas interrompre la chaîne du froid avant utilisation.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tant la solution de TISSEEL que la solution de thrombine sont contenues dans des seringues à usage unique en polypropylène.

Le produit est disponible dans les conditionnements suivants:

TISSEEL DUO 0,5 ml
comprend: solution de TISSEEL (avec aprotinine) congelée 0,5 ml
solution de thrombine 500 congelée 0,5 ml

TISSEEL DUO 1,0 ml
comprend: solution de TISSEEL (avec aprotinine) congelée 1 ml
solution de thrombine 500 congelée 1 ml

TISSEEL DUO 2,0 ml
comprend: solution de TISSEEL (avec aprotinine) congelée 2 ml
solution de thrombine 500 congelée 2 ml

TISSEEL DUO 5,0 ml
comprend: solution de TISSEEL (avec aprotinine) congelée 5 ml
solution de thrombine 500 congelée 5 ml

Dans chaque conditionnement, il y a 2 raccords à fixer aux seringues déjà clippées dans le DUPLOJECT Clip à deux seringues et 4 aiguilles d'application.

Les accessoires suivants peuvent être fournis par Baxter:

Accessoires pour l'usage du DUPLOJECT Clip à deux seringues et cathéter d'application:
- DUPLOCATH 25, DUPLOCATH 180, DUPLOCATH 35 M.I.C. (accessoires stériles à usage unique).

Accessoires pour l'usage du système DUPLOJECT Clip à deux seringues, du Spray Set DUPLOJECT et du dispositif TISSOMAT de contrôle de la pression:
- TISSOMAT: régulateur de la pression avec commutateur à pied, manomètre, valve du commutateur à pied et tuyau d'approvisionnement du gaz propulseur.
- Spray Set DUPLOJECT: kit d'accessoires stériles à usage unique comprenant un filtre de stérilisation, une tubulure de raccordement et un atomiseur.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les deux seringues préremplies contenant les solutions respectives sont déjà fixées sur le porte-seringue DUPLOJECT Clip à deux seringues. L'ensemble est présenté sous double emballage plastique stérile.

A température ambiante, la décongélation nécessite 20/30/50/90 (0,5/1,0/2,0/5,0 ml) minutes. Ce temps peut être réduit à quelques minutes en réchauffant les deux composants en eau stérile (ne dépassant pas 37°C).

Il est recommandé de réchauffer à une température de 37°C (maximum) pour faciliter le mélange des deux solutions ainsi que la polymérisation du produit. Le porte-seringue ainsi que les seringues préremplies ne doivent être sortis des deux sachets plastiques qu'au moment de l'utilisation. Les capuchons aux extrémités des seringues sont retirés avant l'application.

Après décongélation, la solution de TISSEEL a une consistance visqueuse, semblable à celle du miel. (Les petites bulles d'air dans la solution de TISSEEL seront éliminées en inclinant ou en tenant verticalement le DUPLOJECT Clip à deux seringues.)
Si la solution de TISSEEL a une consistance gélatineuse, elle doit être considérée comme dénaturée. Si tel est le cas, ne pas utiliser la colle de fibrine. Cette dénaturation peut être provoquée par une interruption de la chaîne du froid.
La colle de fibrine doit être utilisée dans les 48 heures après décongélation.

Application par pulvérisation
Lors de l'application de TISSEEL DUO à l'aide d'un dispositif de pulvérisation, veiller à utiliser une pression et une distance avec le tissu conformes aux limites recommandées par le fabricant comme suit :

Recommandations concernant la pression, la distance et les dispositifs pour l'application par pulvérisation de TISSEEL DUO

Chirurgie	Dispositif de pulvérisation à utiliser	Embouts applicateurs à utiliser	Dispositif de contrôle de la pression à utiliser	Distance recommandée avec le tissu cible	Pression de pulvérisation recommandée
Plaie ouverte	Duploject Spray Set	S.O.	Tissomat	10-15 cm	1,5-2,0 bars (21,5-28,5 psi).
	Tisseel / Tissucol Spray Set	S.O.	EasySpray	10-15 cm	1,5-2,0 bars (21,5-28,5 psi).
Procédures laparoscopiques / peu invasives	S.O.	Duplospray MIS Applicator 20 cm	Duplospray MIS Regulator	2 – 5 cm	1,2-1,5 bar (18-22 psi)
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applicator 30 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Duplospray MIS Applicator 40 cm	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		
		Embout amovible	Duplospray MIS Regulator		
			Duplospray MIS Regulator NIST B11		

Lors de la pulvérisation de TISSEEL DUO, il convient de surveiller tout changement de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO_2 de fin d'expiration en raison du risque d'embolie gazeuse (voir également rubriques 4.2 et 4.4).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1220 Vienne, Autriche

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TISSEEL DUO 0,5 ml: BE194065.
TISSEEL DUO 1,0 ml: BE194056.
TISSEEL DUO 2,0 ml: BE194047.
TISSEEL DUO 5,0 ml: BE194074.

9. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Uniquement sous contrôle médical et en milieu hospitalier.

10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 9 juin 1998.
Date de dernier renouvellement: 30 novembre 2006.

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

mars 2013
Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 11/2013